

- 10) Ensink RJ, Verhoeven K, Marres HA, et al. : Early-onset sensorineural hearing loss and late-onset neurologic complaints caused by a mitochondrial mutation at position 7472. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 124: 886-891, 1998.
- 11) Tiranti V, Chariot P, Carella F, et al. : Maternally inherited hearing loss, ataxia and myoclonus associated with a novel point mutation in mitochondrial tRNA^{Ser}(UCN) gene. *Hum Mol Genet* 4: 1421-1427, 1995.
- 12) Sue CM, Tanji K, Hadjigeorgiou G, et al. : Maternally inherited hearing loss in a large kindred with a novel T7511C mutation in the mitochondrial DNA tRNA^{(Ser)(UCN)} gene. *Neurology* 52: 1905-1908, 1999.
- 13) Friedman RA, Bykhovskaya Y, Sue CM, et al. : Maternally inherited nonsyndromic hearing loss. *Am J Med Genet* 84: 369-372, 1999.
- 14) Yamasoba T, Tsukuda K and Suzuki M : Isolated hearing loss associated with T7511C mutation in mitochondrial DNA. *Acta Otolaryngol Suppl* 559: 13-18, 2007.
- 15) Li M, Tzagoloff A, Underbrink-Lyon K, et al. : Identification of the paromomycin-resistance mutation in the 15 S rRNA gene of yeast mitochondria. *J Biol Chem* 257: 5921-5928, 1982.
- 16) Hutchin T, Haworth I, Higashi K, et al. : A molecular basis for human hypersensitivity to aminoglycoside antibiotics. *Nucleic Acids Res* 21: 4174-4179, 1993.
- 17) Cortopassi G and Hutchin T : A molecular and cellular hypothesis for aminoglycoside-induced deafness. *Hear Res* 78: 27-30, 1994.
- 18) Inoue K, Takai D, Soejima A, et al. : Mutant mtDNA at 1555 A to G in 12S rRNA gene and hypersusceptibility of mitochondrial translation to streptomycin can be co-transferred to rho 0 HeLa cells. *Biochem Biophys Res Commun* 223: 496-501, 1996.
- 19) Usami S, Abe S, Kasai M, et al. : Genetic and clinical features of sensorineural hearing loss associated with the 1555 mitochondrial mutation. *Laryngoscope* 107: 483-490, 1997.
- 20) Takahashi K, Merchant SN, Miyazawa T, et al. : Temporal bone histopathological and quantitative analysis of mitochondrial DNA in MELAS. *Laryngoscope* 113: 1362-1368, 2003.
- 21) Lindsay JR and Hinojosa R : Histopathologic features of the inner ear associated with Kearns-Sayre syndrome. *Arch Otolaryngol* 102: 747-752, 1976.
- 22) Asano T, Tsukuda K, Katagiri H, et al. : Clinical relevance of heteroplasmic concentration of mitochondrial A3243G mutation in leucocytes. *Diabetologia* 42: 1439-1440, 1999.
- 23) Suzuki S, Oka Y, Kadowaki T, et al. : Clinical features of diabetes mellitus with the mitochondrial DNA 3243 (A-G) mutation in Japanese: maternal inheritance and mitochondria-related complications. *Diabetes Res Clin Pract* 59: 207-217, 2003.
- 24) Iwasaki S, Egami N, Fujimoto C, et al. : The mitochondrial A3243G mutation involves the peripheral vestibule as well as the cochlea. *Laryngoscope*, 2011 (in press).
- 25) Yamasoba T, Someya S, Yamada C, et al. : Role of mitochondrial dysfunction and mitochondrial DNA mutations in age-related hearing loss. *Hear Res* 226: 185-193, 2007.
- 26) Sinnathuray AR, Raut V, Awa A, et al. : A review of cochlear implantation in mitochondrial sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 24: 418-426, 2003.

別刷請求先：山唄達也
〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1
東京大学大学院医学系研究科外科学専攻
感覚・運動機能医学講座耳鼻咽喉科学分野

耳科学領域

良性発作性頭位めまい症

土井勝美*

Katsumi DOI

● Key Words ● 良性発作性頭位めまい症 (BPPV), クプラ結石, 半規管結石, 頭位治療●

● 疾患の概説 ●

1. BPPV の病態

良性発作性頭位めまい症 (benign paroxysmal positional vertigo: BPPV) は、特定の頭位で誘発されるめまいを主徴とし、これに随伴する眼振を特徴とする。BPPV の疾患概念、症状の特徴、診断のための検査、眼振所見、およびその治療に関しては、2009 年に日本めまい平衡医学会の診断基準化委員会より「良性発作性頭位めまい症診療ガイドライン」が報告されている¹⁾。

BPPV は、内耳前庭器の障害で発症する頭位誘発性めまいで、末梢性めまい疾患の中では最も高率とされる。BPPV の呼称を最初に用いて病態を報告したのは Dix & Hallpike であり²⁾、その後、Schuknecht が本症の側頭骨病理標本中で実際に耳石器 (卵形嚢) 由来と推察される耳石が後半規管クプラに付着しているのを発見し、BPPV の病態はクプラ結石 (cupulolithiasis) であると報告した³⁾。一方、Hall らは、BPPV の病態は後半規管内に生じた浮遊耳石 (半規管結石: canalolithiasis) であると報告している⁴⁾。

個々の症例により、これらの病態のいずれかが単独で、または複合して生じて BPPV を発症すると推察されている。頭位変化による重力の影響で、付着した耳石の重さによりクプラの偏位が発生したり、半規管内を移動する浮遊耳石により生じるリンパ流動がクプラの偏位を発生させて、特徴的な眼振を伴うめまい症状が発現する。

2. BPPV の症状

特定の頭位により発生する回転性めまいを主徴とし、実際の患者の訴えとしては、起床時や就寝時、寝返り時、棚の上の物を取る時、洗髪などにめまいが誘発される。頭位変化からめまい発現の間には若干の潜時があり、めまいは次第に増強した後に減弱・消失する。めまいの持続時間は典型的には数秒～数 10 秒と短く、開眼、閉眼に関係なくこのめまいは起こる。BPPV のめまいには、難聴や耳鳴などの聴覚症状や、めまい以外の神経症状が随伴することはない。引き続き同じ頭位を繰り返すと、めまい症状は軽減もしくは消失することが多い。

3. BPPV の診断

BPPV の診断には、フレンツェル眼鏡または赤外線 CCD カメラを装着して頭位・頭位変換眼振検査を行い、BPPV に特徴的な眼振を観察する。頭位眼振検査は座位および仰臥位の両方で行うが、座位では座位正面から右下、左下、前屈、後屈、仰臥位では仰臥位正面から右下、左下、懸垂の各頭位で眼振を観察する。頭位変換眼振検査では、正面座位から懸垂頭位さらに正面座位、右 45 度頸部捻転座位から右 45 度懸垂頭位さらに右 45 度頸部捻転座位、左 45 度頸部捻転座位から左 45 度懸垂頭位さらに左 45 度頸部捻転座位の順に、頭位を急速に変化させた際の眼振を観察する。観察項目は、各頭位における眼振の有無、性状(方向、回旋成分の強さ、眼振の振幅と頻度)、眼振発現までの潜時、眼振の増強—減衰性などである。

BPPV に特徴的な眼振には、頭位変換眼振検査時に観察される回旋成分の強い眼振、頭位眼振検査時に観察される方向交代性の水平性眼振の 2 種

* 近畿大学医学部耳鼻咽喉科学教室
〔〒 589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2〕

類があり、これらの眼振所見により、前者は後半規管型 BPPV、後者は水平（外側）半規管型 BPPV と診断される。後半規管型 BPPV では、右後半規管が責任部位である場合には右 45 度懸垂頭位に変換した際に検者から見て反時計方向回りの回旋性眼振が観察される。これに上眼瞼向きの垂直成分の眼振が混在することが多い。右 45 度懸垂頭位から右 45 度頸部捻転座位に頭位変換を行うと、先ほどとは逆向き、すなわち検者から見て時計方向回りの回旋性眼振が出現し、これに下眼瞼向き垂直成分の眼振が混在する。

左後半規管型 BPPV では、各頭位で右後半規管型 BPPV とは逆方向の眼振が出現する。すなわち、左 45 度懸垂頭位で検者から見て時計方向回り、左 45 度頸部捻転座位では検者から見て反時計方向回りの眼振が出現する。一般的には、クプラ結石では頭位変化から眼振出現までの潜時が短く、眼振の持続時間は長い。一方で、半規管結石では浮遊耳石が移動してリンパ流動が起こりクプラに偏位が生じるので、眼振発現の潜時はより長い傾向にある。

水平（外側）半規管型 BPPV では、頭位眼振検査において右下頭位で右向き、左下頭位で左向きの方向交代性下向性（向地性）眼振が観察される場合は、水平（外側）半規管内の半規管結石がその病態である。逆に、方向交代性上向性（背地性）眼振が観察される場合は、水平（外側）半規管のクプラ結石がその病態である。

最初に述べた通り、BPPV は末梢性前庭障害により発症するめまいであり、特定の頭位により誘発される回転性めまいと特徴的な眼振所見の観察があれば、診断は比較的容易である。ただし、中枢性めまいの可能性を常に念頭において、必要時には CT 検査、MRI 検査を含めて慎重な鑑別診断を行う。

●治療方針●

1. 薬物治療

BPPV 軽症例では、治療不要の自然治癒がしばしばある。中等度～重症例では、発症初期に適切な薬物治療を行うことによりめまい症状を抑制して早期の自然緩解を図る。BPPV の薬物治療とし

ては、いわゆる“急性期めまいの治療”に準じた治療が行われる。初期治療としては、7%重曹水（炭酸水素ナトリウム：メイロン®）の点滴静注が選択される。さらに、症状の軽重により、制吐薬、抗ヒスタミン薬、抗めまい薬、抗不安薬、内耳循環改善薬、ビタミン B₁₂（メチコバル®）などが追加処方される。制吐薬としては、メトクロプラミド（プリンペラシ®）、ドンペリドン（ナウゼリン®）、抗ヒスタミン薬としては、ジフェンヒドรามインサリチル酸塩+ジプロフィリン（トラベルミン®）、抗めまい薬としては、ジフェニドール塩酸塩（セファドール®）、ベタヒスチンメシル酸塩（メリスロン®）、抗不安薬としては、ジアゼパム（セルシン®）、内耳循環改善薬としては、アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物（アデホスコワ®）、カリジノゲナーゼ（カルナクリン®）などが選択される。

2. 頭位治療

BPPV の病態は半規管結石またはクプラ結石であり、これら結石の移動を目的とする頭位治療が臨床導入されている。すなわち、頭部の運動により耳石を半規管内から卵形嚢側へ排出することを想定した頭位治療である。

後半規管型 BPPV では、1992 年に canalith repositioning procedure として報告された Epley 法の有効性が提唱されている⁵⁾。十分なインフォームド・コンセントの後に頭位治療を行うが、例えば、左後半規管型 BPPV の場合には、座位で左 45 度頸部捻転から左 45 度懸垂頭位、さらに右 45 度懸垂頭位へ変換後、懸垂頭位を維持したまま身体全体を右回転し頭部をさらに 90 度右下（右下 135 度）に捻転、座位に戻して頭部を 45 度前屈という一連の頭位治療を連続性に行う。頭位変換時の眼振を観察しながら行い、各頭位での眼振減衰・消失した後に次の頭位へ移ることが重要である。頭位治療により回転性めまいが消失した後も、軽度のふらつきや浮動性めまいを自覚する場合には、上述の薬物治療を継続する。

頭位治療には、Epley 法以外にも、Brandt-Daroff 法、Semont 法などいくつもの変法があり、また、水平（外側）半規管型 BPPV に対しては Lempert 法が適応となる⁶⁾。

●処方例●

1) 7%重曹水 (炭酸水素ナトリウム：メイロン®) 250 ml/回

2) 制吐薬

プリンペラン®錠 5 mg 3錠/日 分3 毎食後 7日分

チウゼリン®錠 10 mg 3錠/日 分3 毎食後 7日分

3) 抗ヒスタミン薬

トラベルミン®錠 40 mg + 26 mg 3錠/日 分3 毎食後 7日分

4) 抗めまい薬

セファドール®錠 25 mg 3錠/日 分3 毎食後 7日分

メリスロン®錠 6 mg 3錠/日 分3 毎食後 7日分

5) 抗不安薬

セルシン®5 mg 3錠/日 分3 毎食後 7日分

6) 内耳循環改善薬

アデホスコール®細粒 100 mg 3包/日 分3 毎食後 7日分

カルナクリン®錠 50 mg 3錠/日 分3 毎食後 7日分

7) ビタミンB₁₂

メチコパール®錠 500 µg 3錠/日 分3 毎食後 7日分

●処方に際しての注意点●

BPPVの薬物治療で用いられる薬剤では、重篤な副作用の発現は極めてまれである。ただし、初期治療で選択される可能性の高い7%重曹水 (炭酸水素ナトリウム：メイロン®) の点滴静注に際しては、同薬剤が血管拡張作用を有するため、点滴中に血管痛が出現することがあり、点滴速度の調整や点滴部位の温湿布で対応する。口唇のしびれ感・知覚異常などの神経症状、発熱、全身冷感、不快感、徐脈などの副作用が時に出現するが、多くは一過性である。血管外へ薬液が漏出すると激

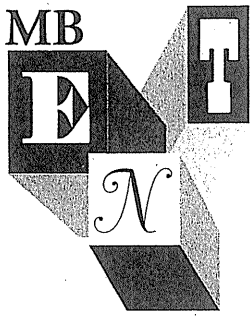
痛を生じ、組織の炎症や壊死を招くこともあるので、投与を直ちに中止して注射部位を変更する。過剰投与により、代謝性アルカローシス、高ナトリウム・カルシウム血症、低カリウム血症などが惹起されること、急激なpH上昇によるテタニー発作を生じることがあり注意を要する。高齢者への投与時に特に注意を要する。また、ナトリウム摂取制限患者 (妊娠中毒症、高ナトリウム血症、全身浮腫等) やうっ血性心不全、重症高血圧、腎障害、電解質異常を有する症例への使用は禁忌もしくは厳重な観察下での投薬が基本である。

●おわりに●

BPPVでは自然治癒例が少ないが、適切な薬物治療によりめまい症状を抑制して早期の自然緩解を図る。薬物治療の内容は、“急性期めまいの治療”に準じて、制吐薬、抗めまい薬、抗不安薬、内耳循環改善薬、ビタミンB₁₂などを単独もしくは組み合わせて処方する。頭位治療を行うことでBPPVによる回転性めまいは消失することが多いが、頭位治療後もしばらく持続する軽度のふらつきや浮動性めまいに対しても薬物治療が有用である。

文 献

- 1) 渡辺行雄, 山本昌彦, 中村 正, 他: 良性発作性頭位めまい症診療ガイドライン (医師用), 日本めまい平衡医学会診断基準化委員会 (編). Equilibrium Res 68: 218-225, 2009.
- 2) Dix MR, Hallpike CS: The pathology, symptomatology and diagnosis of the vestibular system. Proc R Soc Med 45: 341-354, 1952.
- 3) Schuknecht HF: Cupulolithiasis. Arch Otolaryngol 90: 113-126, 1969.
- 4) Hall SF, Ruby RR, McClure JA: The mechanics of benign paroxysmal vertigo. J Otolaryngol 8: 151-158, 1979.
- 5) Epley JM: The canalith repositioning procedure: for treatment of benign paroxysmal positional vertigo. Otolaryngol Head Neck Surg 107: 399-404, 1992.
- 6) Lempert T, Tiel-Wilck K: A positional maneuver for treatment of horizontal-canal benign positional vertigo. Laryngoscope 106: 476-478, 1996.



◆特集・反復するめまいへの対応 メニエール病

土井勝美*

Abstract メニエール病確実例では発症後わずか1年でめまいの頻度は急速に減少，発症後10年以内にめまいの頻度はほぼ一定となり，その後も20～30年目にかけて徐々に減少していく。一方で，メニエール病に対する様々な薬物治療の再発率は約30%で，こうした難治性メニエール病症例の一部は手術的治療を選択することになる。手術的治療の中で，内リンパ嚢手術の再発率は短期で10～15%と良好であるが，長期では30～40%に達し，同再手術や別の手術的治療が追加される。鼓室内GM治療や中耳加圧治療は，比較的侵襲が小さくEBMの蓄積が始まっているが，やはり20～30%の再発率が示唆されている。前庭神経切断術と迷路破壊術の再発率は10%以下と極めて低率であるが，一方で，大きな侵襲を伴い，重篤な合併症の発現や前庭代償不全の可能性も心配される。

めまいを反復するメニエール病への対応に関してEBMに基づいて論ずるためには，良質のdouble-blind, randomized, placebo-controlled studyから得られた情報の蓄積が不可欠である。手術的治療の一部には，適切な対照群の設定が困難なものもあるが，今後，メニエール病の薬物治療・手術的治療に関して，周期的な自然緩解やプラセボ効果にも十分に配慮がなされた良質のtrialが推進される必要がある。

Key words メニエール病(Ménière's disease), 自然経過(long-term progression), 再発(recurrence), 薬物治療(pharmacotherapy), 手術的治療(surgical therapy)

メニエール病のめまい

メニエール病は内リンパ水腫をその病態とし，めまい・難聴・耳鳴・耳閉感などの症状を反復する疾患である。メニエール病の発症後，病期の進行に従いめまい発作の頻度がどのように変化するかについては，徐々に減少する^{1)~3)}，あまり変わらない⁴⁾とする両方の報告がある。米国AAO-HNSの診断基準⁵⁾に基づいてメニエール病確実例と診断された510症例(手術的治療なし)を対象に，20分間以上続くめまい発作の頻度を長期間追跡した研究³⁾によれば，発症後わずか1年でめまいの頻度は急速に減少，さらに年数の経過とともにますます減少し，発症後10年以内にめまいの頻度はほぼ一定となり，その後も20～30年目に

かけて徐々に減少していくことが明らかになった(図1-A)。ある年度内にめまいを一度も経験しなかった症例の70%ではその翌年もめまいの出現がないが，逆に，ある年度内にめまい発作を経験した症例の50%以上では翌年もめまい発作が出現したとされる。めまいの持続時間により，Grade 1(20分～2時間)，Grade 2(2～6時間)およびGrade 3(6時間以上)に分けて検討すると，Grade 1および2の症例では経過中にめまいの頻度が急速に減少するのに対して，Grade 3の症例では発症後20年目の時点でもそのめまいの頻度はあまり変わらないことが示された(図1-B, C)。すなわち，薬物治療によりめまい発作が良好に制御される症例が大部分である一方で，薬物治療に抵抗性を示しめまいを反復する症例(メニエール

* Doi Katsumi, 〒589-8511 大阪狭山市大野東377-2 近畿大学医学部耳鼻咽喉科学教室，教授

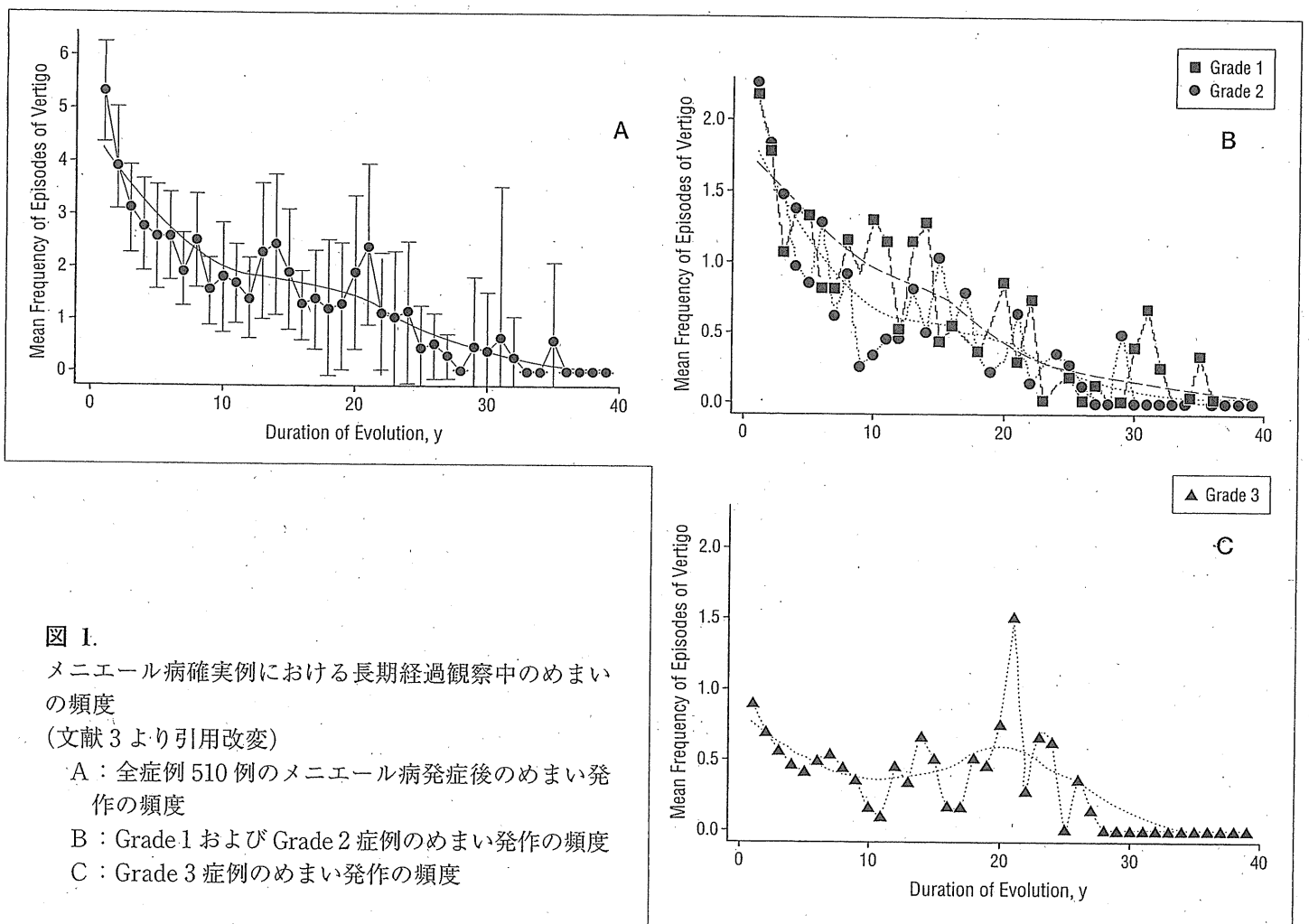


図 1.

メニエール病確実例における長期経過観察中のめまいの頻度

(文献 3 より引用改変)

A : 全症例 510 例のメニエール病発症後のめまい発作の頻度

B : Grade 1 および Grade 2 症例のめまい発作の頻度

C : Grade 3 症例のめまい発作の頻度

病の再発例)が存在し、それらの症例の一部では手術的治療が選択されることになる。実際には、上記の 510 例中 103 例(20%)が手術的治療の適応となった。

「メニエール病の反復するめまい」, 「メニエール病の再発」に関して、薬物治療と手術的治療の両者の成績を EBM に基づいて論ずることは可能であろうか。メニエール病の治療成績に関して、「The Cochrane Central Register of Controlled Trials」の検索を行ってみた。手術的治療後の再発率を確認するため、「Ménière's disease」, 「surgery」と keywords を入力すると、同 Register 内に存在する 479,462 件の記録中、18 件の記録が上がってきた。最も多いのは、内リンパ嚢手術のプラセボ効果に関連する 11 件の記録で、他に、中耳加圧治療(Meniect®治療), 正円窓下への gentamicin (GM) 治療, 内耳へのステロイド(dexamethasone) 注入治療, 前庭神経切断術に関する記録がそれぞれ 1 件ずつ、また、蝸電図検査, グ

リセロール検査に関する記録が 3 件あった。同様の検索を、「recurrence(再発)」と「Ménière's disease」の keywords を入力して行くと 3 件の記録が上がってくる。それぞれ、良性発作性頭位めまい症に対する浮遊耳石置換法, betahistine® および flunarizine® による薬物治療, 前庭代償における Levo-sulpiride® 治療に関する記録であった。

残念ながら、メニエール病に対する薬物治療・手術的治療の効果に関して、いわゆる「double-blind, randomized, placebo-controlled study」の範疇に分類される十分な情報が現時点で蓄積されていないことは明らかである。従って、EBM に基づいて「メニエール病の再発」を論じることは容易ではない。一方で、「Ménière's disease」の keywords を入力して PubMed 検索を行うと、診断・治療等に関する約 6,000 件の引用文献が抽出される。そこで今回は、これらの文献中よりメニエール病の薬物治療・手術的治療に関するいくつかの総説⁶⁾⁷⁾ および報告^{8)~12)} の内容を引用する形

で、可能な限り、本稿のテーマである「反復するめまいへの対応—メニエール病—」について概説する。

自然緩解とプラセボ効果

ご存知の通り、メニエール病は回転性のめまい、難聴、耳鳴、耳閉感を主たる症状とし、周期的にメニエール病の発作と自然緩解を繰り返す疾患である。「自然緩解」と「治療によるメニエール病の治療」との見極めには中長期的な経過観察が必要となる。一般的には、メニエール病の stage が進むにつれて回転性めまいは軽快する^{1)~3)}。すなわち、発作期に生じた難聴が緩解期には改善する「early fluctuant stage」ではめまいが頻発するのに対して、聴力レベルが水平型で約 60 dB に固定する「late neural stage」ではめまい症状は軽快・消失していく。治療担当者が扱う症例がいずれの stage に多く属するかによって、治療担当者が報告する再発率には大きな差が生じる可能性がある⁶⁾。

米国 AAO-HNS の聴力レベルによる staging では、stage 1 & 2 が「early fluctuant stage」、stage 3 & 4 が「late neural stage」に相当すると考えても良い。一般的には、「early fluctuant stage」では主として薬物治療が選択され、「late neural stage」では手術的治療を選択する症例も含まれてくる。手術的治療を「early fluctuant stage」に適応とすることの是非については、今後の科学的な検討が求められよう。筆者が内リンパ嚢手術を施行した症例では、術後1年でのめまい抑制率は86%、聴力改善率は35%であったが、10 dB 以上の聴力改善を示した症例の多くは stage 2 & 3 に含まれていた¹³⁾。この結果は、より早い stage で手術的治療を施行することで、めまい発作の頻度を抑制するのみならず、長期的に最も問題となる難聴・耳鳴の予防にも有用であるとは考えられないであろうか。また、筆者が行っているメニエール病確実例の遺伝子解析から、遺伝的バリエーションが臨床経過に影響を与える可能性が

示唆されており¹⁴⁾、将来的には、遺伝子解析によりいわゆる「予後不良群」と診断されたメニエール病症例に対して、「early fluctuant stage」での手術的治療を選択する時代がくるかもしれない。いずれにしても、「メニエール病の反復するめまい」を論じる際には、メニエール病の周期的な自然緩解と stage 分類による治療成績の違いを十分に理解しておく必要があり、様々な薬物治療・手術的治療の短期および長期成績を慎重に検討する必要がある。

メニエール病の治療成績を検討する際、もう一つ問題となるのはいわゆる「プラセボ効果」である。単なる乳突削開術を対照群として内リンパ嚢手術のプラセボ効果について報告した Thomsen 論文¹⁵⁾を除き、現在では無作用プラセボを対照群に使用することは倫理的に許されないことから、陽性プラセボを用いた randomized, double-blind 法の解析が基本になる。薬物治療の治療成績の優劣判定についてはこのような解析は可能であるが、手術的治療については陽性プラセボの設定自体が極めて困難であり、中耳加圧治療に関する検討があるものの、プラセボ効果を純粹に排除することは事実上不可能に近い。さらに、手術的治療に関しては、その施行には必ず何らかの麻酔操作を伴うことから、麻酔の影響の排除も治療効果の判定には必要となる。従って、以下に述べていく薬物治療・手術的治療の有効症例中にはプラセボ効果や治療自体とは別の要素によるものが一部含まれる可能性があることを認識して頂きたい。

薬物治療

メニエール病の保存的治療には生活指導が含まれる。発症因子の一つと推察される精神的・肉体的ストレスの回避、規則正しい生活リズムの厳守、塩分・カフェイン・アルコールの摂取や喫煙に関する指導等が行われる⁶⁾。処方される投薬内容としては、症状の重症度に応じて、また、治療担当医の病態に関する考えにより、抗利尿薬、抗めま

い薬, 抗不安薬, 抗うつ薬, 抗ヒスタミン薬, ステロイド薬, 制吐薬, 脳循環代謝改善薬, 血管拡張薬, カルシウム拮抗薬等, 多種多様な薬剤が選択される。これらの薬物治療のめまい制御率は概ね 60~80%の範囲に収まり, 逆に, 薬物治療に抵抗性を示しめまいを反復する難治性メニエール病症例の割合は約 30%とされている⁶⁾。

すでに述べた通り, これらの薬物治療においては, Dizziness handicap Inventory (DHI) を指標とした数種の薬剤による double-blind, randomized, multicenter study⁸⁾等も施行されており, いずれの薬物治療がより優れた治療効果を有するのにかんして EBM の蓄積が始まっている。

手術的治療

薬物治療に反応しない難治性メニエール病の症例に対して, 手術的治療が考慮されることになる。十分なインフォームドコンセントの後, 最終的に手術的治療を決断する症例は, メニエール病症例の約 20%とされている。手術的治療には以下に示す通りいくつかの選択肢があり, 年齢, 重症度, 聴力レベル, 対側耳の状態, 社会的・経済的要素を検討した上で, どの治療を施行するかが決定される⁶⁾⁷⁾。

米国 ANS (American Neurotology Society) の会員 300 名へのアンケート調査¹⁶⁾によれば, 203 名の ANS 会員より返答があり, 保存的治療の後に最初に施行する手術的治療として 50%が内リンパ嚢手術, 38%が鼓室内 GM 治療, 9%が Meniett[®]による中耳加圧治療で, 前庭神経切断術は 2%であった。Thomson 論文の後も, 内リンパ嚢手術の有効性を確認するいくつかの報告があり, 現時点でも同手術が手術的治療の第一選択肢として最も多く支持されていることがわかる。英国耳鼻科医を対象とする同様の調査でも, 52%の手術的治療担当医が内リンパ嚢手術, 50%が中耳換気チューブの留置術を選択しており, また, 2/3 の医師が鼓室内 GM 治療についても考慮するとされている¹⁷⁾。我が国においても, 破壊手術(前庭神

経切断術および迷路破壊術)よりも, 機能保存を目指す内リンパ嚢手術, GM 治療, 中耳加圧治療の中から, より低侵襲かつ有効な治療法を選択するという傾向にある。

1. 内リンパ嚢手術

上述の通り, 1926年に Portmann により開始された内リンパ嚢手術は, 現在も手術的治療の選択肢の一つとして支持されている。実際には, 内リンパ嚢の減圧と内リンパ液の排出を目的に内リンパ嚢を開放して drainage を行う手術, 内リンパ嚢と後頭蓋窩硬膜を減圧するのみの手術, 内リンパ嚢を摘出する手術等, 様々な改良が試みられている。Drainage に用いられる prosthesis もいろいろである。しかしながら, どの手術内容によっても治療成績に大きな差はみられず, 短期成績では 80~90%の症例でめまい発作は良好に制御され, より長期でのめまい制御率は 60~70%前後に落ち着いていく⁶⁾⁷⁾⁹⁾。「メニエール病の再発」という意味では, 短期成績で 10~15%, 長期成績では 30~40%ということになる。初回治療として内リンパ嚢手術を施行された症例中で, 追加の手術的治療(再手術を含む)を必要としたものは 7~37%とされている⁹⁾。

内リンパ嚢(開放)再手術に関しては, いくつかの報告があり, 概ね治療成績は初回手術とほぼ同等であるとされる⁷⁾。再手術後のめまい再発率としては 5~17%の数字が報告されていて, それらの症例では前庭神経切断術, 迷路破壊術等の別の手術的治療が追加されることになる¹⁸⁾¹⁹⁾。内リンパ嚢再手術時に観察された内リンパ嚢周辺の局所所見としては, ① S 状静脈洞~後頭蓋窩硬膜~内リンパ嚢での骨新生, ② 内リンパ嚢の線維化, ③ 乳突洞の閉鎖, ④ 内リンパ嚢周囲での肉芽増生, ⑤ 留置したシリコン膜の変性等が観察されていて, メニエール病の発症機序および病態を考慮する上で興味深い。筆者が担当した内リンパ嚢手術症例(51 例)中でめまい発作の頻発により再手術を必要とした症例は 1 例のみである。後頭蓋窩硬膜上~内リンパ嚢に骨新生(再生)が観察された

が、内リンパ嚢の線維化や肉芽増生はなく、骨削開による再度の decompression と内リンパ嚢の drainage を行った。再手術後の経過は良好であったが、最終的にこの症例は前庭神経切断術の適応となった。

2. GM 治療

最近の 10~20 年間、難治性メニエール病の手術的治療として最も注目されてきた鼓室内 GM 治療は、いわゆる外来診療 (office procedure) の一つとして施行可能であり、低侵襲かつ低コスト (医療費) が特徴である。70~100% の高いめまい制御率が報告され、内リンパ嚢手術と同等かそれ以上の良好な治療効果が確認されてきた⁶⁾⁷⁾¹⁰⁾。化学的な迷路破壊術でありながら、前庭機能の保存を目指し、内リンパ液の産生機構にのみ影響を与え得る手法として期待されている。一方で、聴力への影響 (悪化) に関しては、今後も長期的な検討が不可欠で、鼓室内投与の方法と回数、GM の使用濃度と pH 調整、治療終了時点 (end-point) の設定等に様々な改良がなされた現在でも、20~30% の症例で難聴の進行が指摘されている。

GM 治療の特性を理解して、前庭神経切断術に代わり、内リンパ嚢手術後の再発例に対する追加の手術的治療としての報告もなされるようになった。症例数は未だそれほど多くはないが、75~100% と良好なめまい制御率が確認されている²⁰⁾²¹⁾。

3. 中耳加圧治療

鼓膜への換気チューブ留置後に、Meniett® を用いて +120 daPa の陽圧パルスの中耳に与える治療が、1999 年米国 FDA の承認を受けた⁶⁾⁷⁾。同様の処置を行うものの加圧を行わない対照群 (placebo) を用いて、double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial がいくつか施行され、75~90% と良好なめまい制御率が確認されている¹¹⁾¹²⁾。一方で、鼓膜チューブ留置のみでも同等の治療効果が得られたとして、同治療にプラセボ効果以上の治療効果はないとする報告もある。動物実験では、中耳から内耳へ伝達された陽圧パ

ルスが内リンパ水腫を軽減すること、内耳液の恒常性に様々な変化をもたらすことが確認されている。

現時点では、中耳への加圧の強さ、パルス頻度、治療期間等の設定に関して十分な検討がなされておらず、本治療法の有効性の評価にはもう少し時間を要するものと考えられる。本治療の安全性と低侵襲性を考えると、将来的により広く普及する可能性を有する治療の一つである。

4. 前庭神経切断術・迷路破壊術

末梢前庭から中枢への神経入力を遮断することを目的として、前庭神経切断術および迷路破壊術は施行される。メニエール病の手術的治療の中で、最も治療効果が高く、最も侵襲の大きな治療法である。これまでに紹介してきた様々な治療に抵抗性を示す難治性メニエール病の症例に適応となる究極の治療と言える。前庭神経切断術では 90% 以上のめまい制御率が報告され、再発は極めて稀とされる⁶⁾⁷⁾。しかしながら、蝸牛神経と前庭神経の分離や前庭神経の切断が不十分な場合、再発する可能性がある。一方、迷路破壊術の成功率は 97~100% と極めて高い⁷⁾。聴力が良好なメニエール病若年症例では前庭神経切断術が、すでに聴覚の廃絶した高齢者ではより低侵襲の迷路破壊術が選択される傾向にある。

これらの治療では、それぞれ 2~3% の危険率で、髄液漏、顔面神経麻痺、聴力低下、頭痛等の発症が報告されている。また、特に高齢者では、術後のリハビリテーションによっても前庭代償が十分に開発されなければ、社会生活上で障害となる平衡失調が治療後も持続することになる。

まとめ

メニエール病に対する様々な治療の平均的な再発率を図 2 にまとめてみた。めまいを反復する難治性メニエール病、メニエール病の再発例についてみると、薬物治療の再発率は約 30% で、これらの症例の一部は手術的治療を選択することになる。手術的治療の中で、内リンパ嚢手術の再発

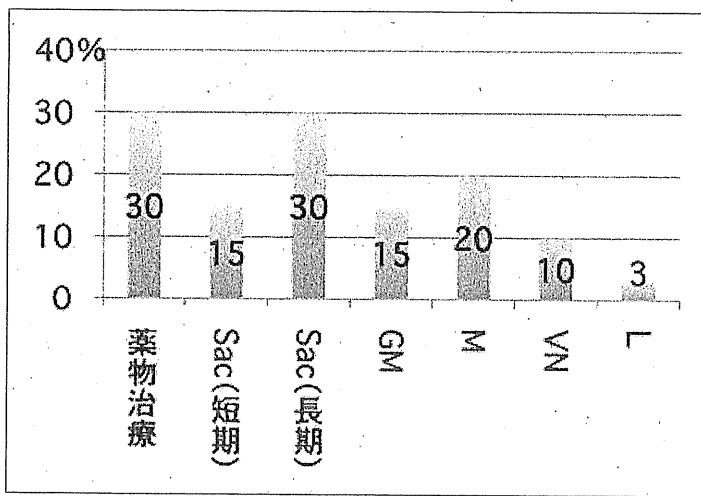


図 2. メニエール病の薬物治療・手術的治療の再発率
各治療のめまい制御率の平均値を 100% から引き算
したもの

Sac : 内リンパ嚢手術(短期と長期成績), GM : 鼓室内 GM 治療, M : Meniett 中耳加圧治療, VN : 前庭神経切断術, L : 迷路破壊術

率は短期で 10~15% と良好であるが, 長期では 30~40% に達し, 同再手術や別の手術的治療が追加される。鼓室内 GM 治療や中耳加圧治療は, 比較的侵襲が小さく EBM の蓄積が始まっているが, やはり 20~30% の再発率が示唆されている。前庭神経切断術と迷路破壊術の再発率は 10% 以下と極めて低率であるが, 一方で, 大きな侵襲を伴い, 重篤な合併症の発現や前庭代償不全の可能性も心配される。

めまいを反復するメニエール病への対応に関して EBM に基づいて論ずるためには, 良質の double-blind, randomized, placebo-controlled study から得られた情報の蓄積が不可欠である。手術的治療の一部には, 適切な対照群の設定が困難なものもあるが, 今後, メニエール病の薬物治療・手術的治療に関して, 周期的な自然緩解やプラセボ効果にも十分に配慮がなされた良質の trial が推進されることが必要である。

参考文献

- 1) Stahle J, Friberg U, Svedberg A : Long-term progression of Ménière's disease. *Am J Otol*, **10** : 170-173, 1989.
- 2) Green JD Jr, Blum DJ, Harner SG : Longitudinal follow-up of patients with Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*, **104** : 783-

788, 1991.

- 3) Perez-Garrigues H, Lopez-Escamez JA, Perez Paz, et al : Time course of episodes of definitive vertigo in Ménière's disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, **134** : 1149-1154, 2008.

Summary 米国 AAO-HNS の診断基準に基づいてメニエール病確実例と診断された 510 症例(手術的治療なし)を対象に, 20 分間以上続くめまい発作の頻度を長期間追跡したところ, 発症後わずか 1 年でめまいの頻度は急速に減少, 発症後 10 年以内にめまいの頻度はほぼ一定となり, その後も 20~30 年目にかけて徐々に減少した。めまいの持続時間により, Grade 1(20 分~2 時間), Grade 2(2~6 時間)および Grade 3(6 時間以上)に分けて検討すると, Grade 1 および 2 の症例では経過中にめまいの頻度が急速に減少するのに対して, Grade 3 の症例では発症後 20 年目の時点でもそのめまいの頻度はあまり変わらなかった。

- 4) Havia M, Kentala E : Progression of symptoms of dizziness in Ménière's disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, **130** : 431-435, 2004.
- 5) Committee on Hearing and Equilibrium : Committee on hearing and equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation on therapy in Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*, **113** : 181-185, 1995.
- 6) Gates GA : Ménière's disease review 2005. *J Am Acad Audiol*, **17** : 16-26, 2006.
- 7) Ghossaini SN, Wazen JJ : An update on the surgical treatment of Ménière's disease. *J Am Acad Audiol*, **17** : 38-44, 2006.
- 8) Albera R, Ciuffolotti R, Cicco MD, et al : Double-blind, randomized, multicenter study comparing the effect of betahistine and flunarizine on the dizziness handicap in patients with recurrent vestibular vertigo. *Acta Otolaryngol*, **123** : 588-593, 2003.
- 9) Ostrowski VB, Kartush JM : Endolymphatic sac-vein decompression for intractable Ménière's disease : long term treatment results. *Otolaryngol Head Neck Surg*, **128** : 550-559, 2003.

Summary メニエール病確実例 63 名に対して内リンパ嚢手術を施行してその長期成績(平均観察期間 55 ヶ月)を検討した。めまい制御に関しては, 47% が class A に, 25% は class B に留

まっていた。聴力レベルは、20%が stage 1 に、31%が stage 2 にあり、18%は術前より改善、64%は安定、18%で低下がみられた。

- 10) Perez N, Martin E, Garcia-Tapia R : Intratympanic gentamicin for intractable Ménière's disease. *Laryngoscope*, **113** : 456-464, 2003.

Summary 内科治療に抵抗する難治性メニエール病 71 名に対して鼓室内 GM 治療を施行した。めまい制御率は 83%。一方で、治療終了時点で 23 名、治療 3ヶ月で 9 名、2 年後で 11 名に聴力低下が確認された。前庭機能は 49%で正常に保たれていた。

- 11) Densert B, Sass K : Control of symptoms in patients with Ménière's disease using middle ear pressure applications : two years follow-up. *Acta Otolaryngol*, **121** : 616-621, 2001.

- 12) Thomsen J, Sass K, Odkvist L, et al : Local overpressure treatment reduces vestibular symptoms in patients with Ménière's disease : a clinical, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Otol & Neurotol*, **26** : 68-73, 2005.

Summary メニエール病確実例 40 名に対して Meniett を用いた double-blind, randomized, placebo-controlled study を施行した。2ヶ月間 Meniett による中耳加圧治療を行い、治療後 2ヶ月まで観察を行った。Placebo 群と比較して、active 群では統計学的に有意に機能レベルが改善した。めまい係数も active 群でより低下する傾向にあった。

- 13) 土井勝美 : メニエール病に適切な外科治療はあるか? —内リンパ嚢手術—。 *JOHNS*, **21** : 1667-1671, 2005.

- 14) Doi K, Sato T, Kuramasu T, et al : Ménière's disease is associated with SNPs in the human potassium genes, *KCNE1* and *KCNE3*. *ORL*, **67** : 289-293, 2005.

- 15) Thomsen J, Bretlau P, Tos M, et al : Placebo effect in surgery for Ménière's disease. A double-blind, placebo-controlled study on endolymphatic sac shunt surgery. *Arch Otolaryngol*, **107** : 271-277, 1981.

- 16) Kim HH, Wiet RJ, Battista RA : Trends in the diagnosis and the management of Ménière's

disease : results of a survey. *Otolaryngol Head Neck Surg*, **132** : 722-726, 2005.

Summary 米国 ANS 会員へのアンケート調査を行い、メニエール病の診断と治療の現状について検討を行った。1/3 の会員は、問診、聴力検査、外来診察の結果のみでメニエール病の診断を行っており、残り 2/3 の会員は、さらに蝸電図検査や ENG 検査を補助診断に用いていた。2/3 の会員は、中枢病変の除外のため MRI 検査等を考慮していた。外科治療として、50%の会員は内リンパ嚢手術を、38%の会員は鼓室内 GM 治療を選択していた。

- 17) Smith WK, Sankar V, Pfliegerer AG : A national survey amongst UK otolaryngologists regarding the treatment of Placebo effect in surgery for Ménière's disease. *J Laryngol Otol*, **119** : 102-105, 2005.

- 18) Paparella MM : Revision of endolymphatic sac surgery for recurrent Ménière's disease. *Otolaryngol Clin North Am*, **35** : 607-619, 2002.

Summary 難治性メニエール病に対して内リンパ嚢手術を施行した症例で再発のため同再手術を施行した症例の治療成績を検討した。1982~1986 年に内リンパ嚢再手術を施行した 26 名は、初回手術後平均 2.6 年間は経過良好であったが、22 名はめまい発作と聴力低下のため、4 名は聴力低下のため、再手術となった。再手術時の局所所見として、骨新生、線維化、肉芽増性等が観察された。再手術後のめまい制御率は 95%、聴力改善は 62%であり、いずれも初回手術の成績を上回っていた。

- 19) Schwager K, Baier G, El-Din MN, et al : Revision surgery after saccotomy for Placebo effect in surgery for Ménière's disease : does it make sense? *Eur Arch Otorhinolaryngol*, **259** : 239-242, 2002.

- 20) Narzo SJ, Leonetti JP : Intratympanic gentamicin therapy for persistent vertigo after endolymphatic sac surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*, **126** : 31-33, 2002.

- 21) Gouveris H, Lange G, Mann WJ : Intratympanic gentamicin treatment after endolymphatic sac surgery. *Acta Otolaryngol*, **125** : 1180-1183, 2005.

Pathologic correlations of otologic symptoms in acute lymphocytic leukemia[☆]

Kyoichi Terao, MD, PhD^{a,b,c}, Sebahattin Cureoglu, MD^{a,d,*}, Patricia A. Schachern, BS^a, Michael M. Paparella, MD^{a,b,d}, Norimasa Morita, MD, PhD^{a,b}, Shigenobu Nomiya, MD, PhD^{a,b}, Taro Inagaki, MD, PhD^{a,b}, Kazunori Mori, MD, PhD^c, Kiyotaka Murata, MD, PhD^c

^aDepartment of Otolaryngology, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA

^bInternational Hearing Foundation, Minneapolis, Minnesota, USA

^cDepartment of Otolaryngology, Kinki University School of Medicine, Osaka, Japan

^dPaparella Ear Head and Neck Institute, Minneapolis, Minnesota, USA

Received 30 June 2009

Abstract

Objectives: To assess the clinicopathologic correlations of otologic complaints in patients with acute lymphocytic leukemia.

Design: Otologic complaints and histologic findings were evaluated in 25 temporal bones of 13 acute lymphocytic leukemia patients.

Results: Nine patients had a history of otologic complaints, including hearing loss, otalgia, otorrhea, and vertigo in 5, 3, 3, and 2 patients, respectively. Hemorrhage was most commonly observed in the middle ear (6 patients, 9 temporal bones) and was also observed in cochlea (4 patients, 4 temporal bones), and vestibule (6 patients, 6 temporal bones). Leukemic infiltration was observed in the petrous apex (13 patients, 24 temporal bones), middle ear (7 patients, 14 temporal bones), cochlea (3 patients, 4 temporal bones), vestibule (3 patients, 4 temporal bones), and internal auditory canal (5 patients, 8 temporal bones). Inflammatory changes were observed in the cochlea (5 patients, 8 temporal bones) and vestibule (5 patients, 8 temporal bones). Middle ear effusion containing floating tumor cells was observed in 4 temporal bones of 3 patients. Irreversible histopathologic changes of the middle ear, such as the destruction of the ossicles, perforation of the tympanic membrane, and granulation tissues were observed in 5 temporal bones of 4 patients.

Conclusions: Ear involvement is common in acute lymphocytic leukemia patients. With prolonged survival due to the progress of treatment, the diagnosis and treatment of nonhematopoietic system symptoms, such as ear problems due to acute lymphocytic leukemia, have become more important.
© 2011 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

It is reported that patients with leukemia occasionally have hearing loss, tinnitus, and/or vertigo as initial clinical complaints or during follow-up [1–4]. The proportion of patients

with leukemia having definite otologic signs or symptoms was reported to be 32% by Shanbrom and Finch [2] (1958) and 48% by Paparella et al [3] (1973). In contrast, leukemic infiltration of the ear is infrequent in the clinical setting, and only anecdotal cases have been reported to date [5,6]. Clinicians need to clearly understand the clinicopathologic correlations of otologic symptoms in patients with leukemia. A human temporal bone study of a large number of cases specific to acute lymphocytic leukemia (ALL) has not been conducted. This study was performed in a large number of temporal bones from patients with ALL to determine the histopathologic correlations of clinical findings.

[☆] This study was supported by the International Hearing Foundation, the Starkey Foundation, and the Society for Promotion of International Otorhino-Laryngology.

* Corresponding author. Department of Otolaryngology, University of Minnesota, Room 210, Lions Research Building, 2001, 6th Street, SE, Minneapolis, MN 55455, USA. Tel.: +1 612 626 9883; fax: +1 612 626 9871.

E-mail address: cureo003@umn.edu (S. Cureoglu).

2. Materials and methods

Autopsy reports of 1000 patients from the temporal bone collection at the University of Minnesota were screened to select cases with ALL. Twenty-five temporal bones from 13 patients were obtained.

Clinical details of these 13 patients were as follows. All the patients were white. There were 8 males and 5 females in this group with an age range of 3 to 67 years and an average age of 17.5 years. Five patients received chemotherapy and radiation therapy, 7 received chemotherapy, and 1 received only palliative therapy. Five patients were administered ototoxic drugs. Eleven patients died of infection, 1 of hemorrhage, and 1 of hepatic coma. The range of survival was 1 to 64 months with an average survival period of 24.3 months.

Temporal bones were removed at autopsy less than 24 hours after death and were fixed in formalin solution. Each bone was decalcified, embedded in celloidin, and serially sectioned in the horizontal plane at a thickness of 20 μ m. Every 10th section was stained with hematoxylin-eosin and mounted on a glass slide. We examined each temporal bone under light microscopy for the presence of leukemic infiltration, hemorrhage, and inflammatory changes, and noted the anatomic site of involvement. Clinical records were reviewed to retrieve the clinical course, treatment methods, and clinical otologic complaints reported after the initial diagnosis of leukemia. We reviewed autopsy reports to determine the proportion of other organs with leukemic cells and then considered the histopathologic correlations of clinical findings.

3. Results. Nine patients (69.2%) had one or more otologic complaints according to the clinical reports (Table 1). Hearing loss was the most common complaint. Sensorineural hearing loss was noted in 1 patient and conductive hearing loss in 1 patient, but the type of hearing loss was not clear in 3 patients. Four patients (30.8%) had no clinical otologic complaints. Six patients had otalgia, otorrhea, and/or ear bleeding. One patient had undergone surgery for acute mastoiditis, at which time ALL relapse was diagnosed. One patient had an ear tube inserted for exudative otitis media, and 4 other patients were treated conservatively for otitis externa and otitis media.

Table 1
Otologic complaints

Otologic complaints	No. (%) of patients
Hearing loss	5 (38.5)
Otorrhea	4 (30.8)
Otalgia	4 (30.8)
None	4 (30.8)
Vertigo	2 (15.4)
Ear bleeding	1 (7.7)

Table 2
Temporal bone pathologic findings

Area	Leukemic infiltration		Hemorrhage		Inflammatory changes	
	No. (%) of patients (n = 13)	No. (%) of TBs (n = 25)	No. (%) of patients (n = 13)	No. (%) of TBs (n = 25)	No. (%) of patients (n = 13)	No. (%) of TBs (n = 25)
External ear	4 (30.8)	7 (28.0)	1 (7.7)	2 (8.0)	0	0
TM	6 (46.2)	8 (32.0)	1 (7.7)	2 (8.0)	1 (7.7)	1 (4.0)
Middle ear	7 (53.8)	14 (56.0)	6 (46.2)	9 (36.0)	4 (30.8)	5 (20.0)
Mastoid	6 (46.2)	10 (40.0)	4 (30.8)	5 (20.0)	2 (15.4)	2 (8.0)
Cochlea	3 (23.1)	4 (16.0)	4 (30.8)	4 (16.0)	5 (38.5)	8 (32.0)
Vestibule	3 (23.1)	4 (16.0)	6 (46.2)	6 (24.0)	5 (38.5)	8 (32.0)
Modiolus	2 (15.4)	3 (12.0)	1 (7.7)	1 (4.0)	0	0
Facial nerve	4 (30.8)	7 (28.0)	2 (15.4)	3 (12.0)	0	0
IAC	5 (38.5)	8 (32.0)	6 (46.2)	7 (28.0)	0	0
Petrous apex	13 (100)	24 (96.0)	1 (7.7)	1 (4.0)	0	0

TB indicates temporal bone; TM, tympanic membrane; IAC, internal auditory canal.

The incidence of the histopathologic findings grouped according to their anatomic site in temporal bones of patients with ALL, is shown in Table 2. Histopathologic findings of 9 patients (69.2%) were similar on both sides. Leukemic infiltration was observed most commonly in the marrow spaces of the petrous apex (13 patients, 24 temporal bones), including the marrow spaces of the ossicles (2 patients, 4 temporal bones) and the endochondral layer of the bony labyrinth (2 patients, 4 temporal bones). Leukemic infiltration was also observed inside and outside of the submucous membranes of the external auditory canal, tympanic membrane, middle ear, and mastoid. Infiltration was also observed inside and outside of the submucous vessels. Because of leukemic infiltration and congestion, the swelling of the external auditory canal was observed in 1 temporal bone, and that of the tympanic membrane in 5 temporal bones of 3 patients. Leukemic infiltration of the cochlea, vestibule, and internal auditory canal was observed in 4 temporal bones of 3 patients, 2 of whom complained of vertigo (Fig. 1). Leukemic infiltration of the internal auditory canal was observed in the perineural and endoneural sheaths of the seventh and/or eighth cranial nerves. Leukemic cells were observed in the cerebrospinal fluid (CSF) of 3 patients with leukemic infiltration of the internal auditory canal, one of whom had severe sensorineural hearing loss in both ears (Fig. 2). Although leukemic infiltration of the facial canal was observed, none of these cases had exhibited facial paralysis. All patients had leukemic infiltration in some areas of temporal bones.

Hemorrhage was observed most commonly in the middle ear (6 patients, 9 temporal bones) in the submucous membranes, with hypervascularization, capillary dilatation, and numerous red blood cells in the capillaries. It was

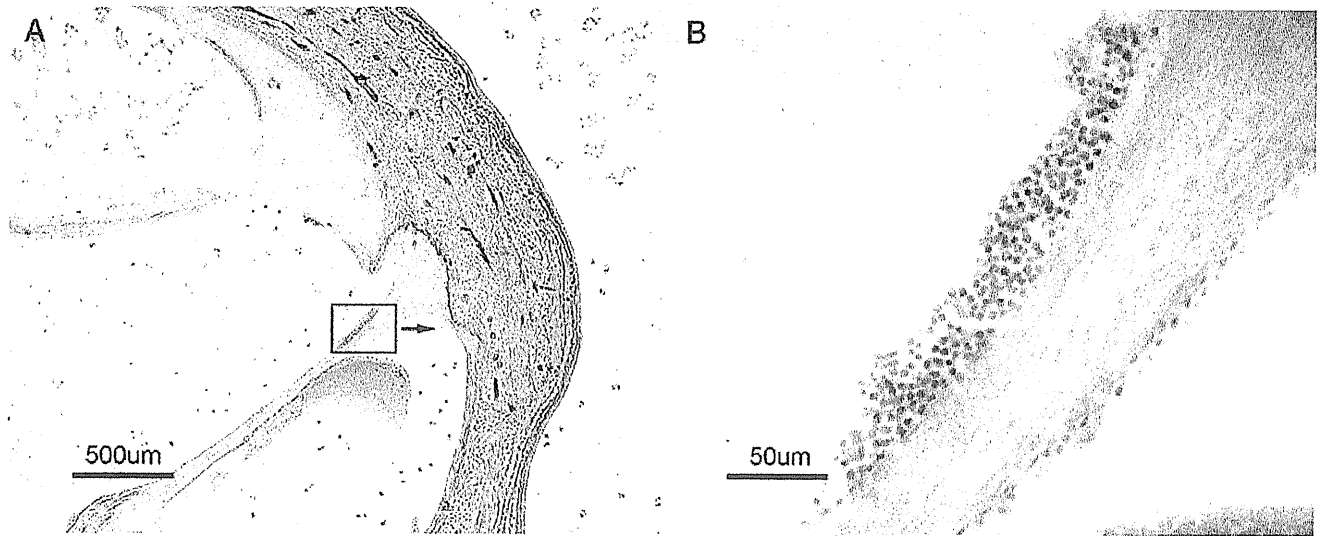


Fig. 1. Temporal bone of a 17-year-old male who complained of vertigo. Leukemic infiltration is observed in the scala tympani of the basal turn (A). Aggregation of tumor cells is evident (B). Hematoxylin-eosin, original magnification $\times 40$ (A), $\times 400$ (B).

occasionally also observed in the middle ear cavity. Hemorrhage of the inner ear was observed mainly in the perilymph. Extensive hemorrhage in the cochlea and vestibule was observed in 2 temporal bones of 2 patients, one of whom complained of vertigo and otalgia (Fig. 3). One patient who died of subarachnoid hemorrhage had extensive hemorrhage in the internal auditory canal and modiolus. Sixteen temporal bones of 12 patients showed various degrees of hemorrhage.

Inflammatory changes were observed most commonly in the cochlea (5 patients, 8 temporal bones) and the vestibule

(5 patients, 8 temporal bones). Serous labyrinthitis was observed in 8 temporal bones of 5 patients, and purulent labyrinthitis was observed in 1 temporal bone (Fig. 4). Four of these patients complained of hearing loss, one of whom showed severe degeneration of the organ of Corti. Inflammatory changes of the middle ear were observed in the submucous membranes with leukemic infiltration and hemorrhage. Middle ear effusion was observed in 5 temporal bones of 4 patients; the pathologic findings indicated effusion containing floating tumor cells in 4 temporal bones of 3 patients, and leukemic infiltration around the

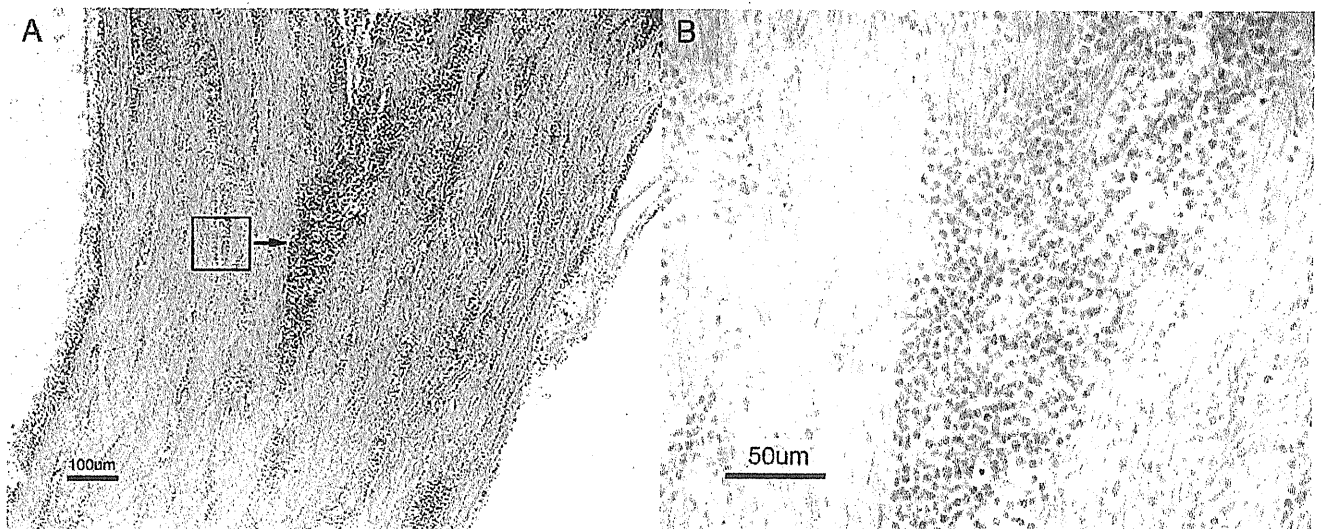


Fig. 2. Temporal bone of a 15-year-old male adolescent who complained of gradually progressive hearing loss. Leukemic infiltration is observed in both the cochlear and vestibular nerves (A). Aggregation of tumor cells is observed in the endoneural sheath of the cochlear nerve (B). Hematoxylin-eosin, original magnification $\times 100$ (A), $\times 400$ (B).



Fig. 3. Temporal bone of a 16-year-old male who complained of vertigo. There is extensive hemorrhage in the scala vestibuli, scala tympani, and modiolus, but not in the cochlear duct. There is ballooning of the Reissner's membrane. Hematoxylin-eosin, original magnification $\times 20$.

eustachian tube in all of temporal bones. Five temporal bones of 4 patients had the following irreversible histopathologic changes: hyperplastic epithelium of the middle ear with proliferation of ciliated and goblet cells in one temporal bone, destruction of the ossicles in 2 temporal bones of 2 patients, perforation of the tympanic membrane in 2 temporal bones of 2 patients, and granulation tissues of the middle ear in 4 temporal bones of 3 patients.

Four patients had no otologic complaints and poor pathologic findings including those of leukemic infiltration only observed in the petrous apex along with scanty

Table 3

Leukemic infiltration of organs outside the hematopoietic system

Organ	No. (%) of patients
Middle ear	7 (53.8)
Kidney	7 (53.8)
Lung	6 (46.2)
Brain	5 (38.5)
Testis	4 (30.8)
Intestine	3 (23.1)
Thyroid	2 (15.4)
Heart	1 (7.7)
Stomach	1 (7.7)
Adrenal	1 (7.7)

hemorrhage in the middle or inner ear. None of them had inflammatory changes.

Organs outside the hematopoietic system in which leukemic infiltration was observed, are reported according to autopsy reports in Table 3. Leukemic cells were observed in various organs. In 1 patient, leukemic cells were found only in the hematopoietic system. In temporal bones, leukemic infiltration of the middle ear was second only to that of the petrous apex.

4. Discussion

The incidence of otologic complaints ranges from 16.8% to 48.0% in patients with leukemia [1-3]. We found that 69.2% of patients with ALL had definite otologic complaints. This high incidence of otologic complaints was attributed to prolonged survival.

It has been reported that histopathologic findings in temporal bones from patients with leukemia can be mainly

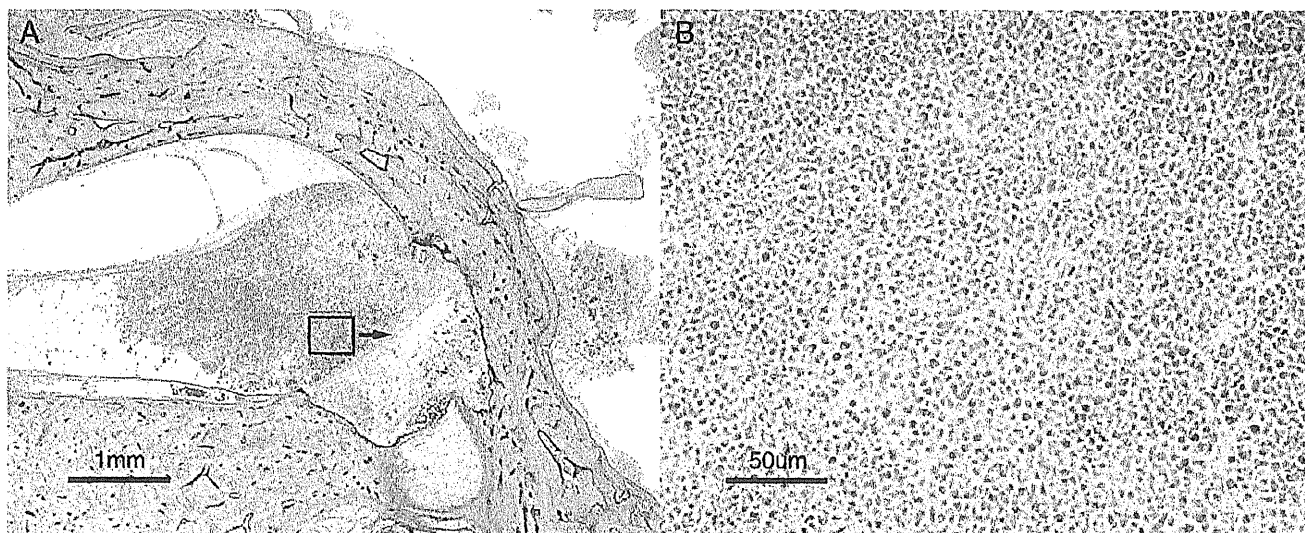


Fig. 4. Temporal bone of an 11-year-old female adolescent who complained of hearing loss. The round window membrane was involved in inflammatory changes (A). Numerous red blood cells, lymphocytes, polymorphonuclear leukocytes, and fibrocytes are observed. (B). Hematoxylin-eosin, original magnification $\times 20$ (A), $\times 400$ (B).

classified as leukemic infiltration, hemorrhage, and inflammatory changes [3,7].

Leukemic infiltration of temporal bones could be caused hematogenously or through the CSF. Leukemic infiltration was observed most commonly in the marrow spaces of the petrous apex [7], which was observed in all patients. In general, leukemic cells that spread hematogenously must first pass the petrous apex before involving the middle and inner ear. Proctor and Lindsay [8] reported that the sluggish blood flow in the sinusoidal capillaries of the marrow presumably favors the deposition of tumor cells in these areas of temporal bones. In addition, Jahn et al [9] showed that subsequent metastasis, after invasion of the petrous bone, occurs by vascular permeation. The submucous vessels of the mastoid air cells are ultimately occluded with tumors. These vessels communicate with the vessels of the middle ear cleft, and the tumor cells are ultimately carried throughout the tubotympanic cavity.

Since the perineurium of the nerve in the internal auditory canal is similar to lymph vessels and communicates with the CSF, leukemic cells in the CSF would be transported to the modiolus, cochlea, vestibule, or semicircular canals through the lymph that surrounds the cochlear and vestibular nerves. This appeared likely in 3 of our patients because leukemic cells were evident in both the internal auditory canal and the CSF.

In 4 of 8 (50%) temporal bones with leukemia with middle ear effusion, floating tumor cells were detected in the effusion [10]. The incidence of effusion containing floating tumor cells in the present study was higher than that observed in this previous study [10]. In patients with leukemia with middle ear effusion, a cytologic examination is recommended.

Inflammatory changes of the middle ear apparently superimposed upon the leukemic infiltration and submucous hemorrhage. It has been reported that eustachian tube obstruction by leukemic infiltration, infiltration and hemorrhage of the submucous membranes of the middle ear, and hematotympanum may all predispose to infection [11]. These findings were also common findings in our cases. Our findings suggest that leukemic infiltration and a tendency to bleed are main causes of inflammatory changes of the middle ear. Many patients with ALL showed findings of labyrinthitis much beyond our expectations. However, the reason remains unknown.

Many researchers have reported that the most common otologic complaint due to leukemia is hearing loss [2,3,12,13], as in the present study. The most common cause of conductive hearing loss may be secondary otitis media due to leukemic infiltration and hemorrhage. The control of inflammatory changes in the middle ear is very important, because many patients with inflammatory changes of the middle ear have irreversible histopathologic changes, and the most common cause of death was infection. Acute sensorineural hearing loss and/or vertigo related to leukemic infiltration of the inner ear and cranial nerves has been

reported [4,14–17]. These conditions seemed likely in 3 of our patients, as 2 with vertigo and 1 with sensorineural hearing loss had leukemic infiltration of the internal auditory canal and/or the inner ear. Thus, in the follow-up of patients with leukemia, various nonspecific otologic symptoms should be kept in mind.

In a study of 273 patients with acute leukemia, the incidence of facial paralysis was 2.8% in patients with acute non-lymphocytic leukemia (213 patients) and 13.3% in patients with ALL (60 patients) [18]. The most common mechanism in leukemic facial neuropathies is the surrounding meningeal involvement of the nerve [19]. In our cases, although leukemic infiltration of the CSF, internal auditory canal, and facial canal were observed, none of them had experienced facial paralysis.

5. Conclusion

Leukemic infiltration should be considered in ALL patients, even if otitis media is observed. Biopsy samples should include submucosal tissues. Various nonspecific otologic symptoms are possible in patients with ALL. Because leukemic infiltration of temporal bones is observed frequently in patients with ear problems, clinicians should consider the possibility of ear metastases in patients with ALL.

Acknowledgment

The authors thank Carolyn Sutherland for technical assistance.

References

- [1] Druss JG. Aural manifestations of leukemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1945;42:267-74.
- [2] Shanbrom E, Finch SC. The auditory manifestations of leukemia. *Yale J Biol Med* 1958;31:144-56.
- [3] Paparella MM, Berlinger NT, Oda M, et al. Otological manifestations of leukemia. *Laryngoscope* 1973;83:1510-26.
- [4] Taljebini M, Linthicum Jr FH. Hearing loss in chronic lymphocytic leukemia. *Otol Neurotol* 2007;28:282-3.
- [5] Millot F, Klossek JM, Brizard F, et al. Recurrence of childhood acute lymphoblastic leukemia presenting as a tumor of the middle ear: a case report. *J Pediatr Hematol* 1997;19:351-3.
- [6] Au WY, Chan CF, Chim CS, et al. External auditory canal tumor: a rare chloroma in acute promyelocytic leukemia with a complete response to arsenic trioxide. *J Clin Oncol* 2001;20:3993-5.
- [7] Zechner G, Altmann F. The temporal bone in leukemia histopathological studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1969;78:375-87.
- [8] Proctor B, Lindsay JR. Tumors involving the petrous pyramid of the temporal bone. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1947;46:180-94.
- [9] Jahn AF, Farkashidy J, Berman JM. Metastatic tumors in the temporal bone—a pathophysiologic study. *J Otolaryngol* 1979;8:85-95.
- [10] Okura SI, Kaga K. Temporal bone pathology of leukemia and malignant lymphoma with middle ear effusion. *Auris Nasus Larynx* 1994;21:1-7.

- [11] Wiernik PH, Serpick AA. Granulocytic sarcoma (chloroma). *Blood* 1970;35:361-9.
- [12] Schuknecht HF, Igarashi M, Chasin WD. Inner ear hemorrhage in leukemia. A case report. *Laryngoscope* 1965;75:662-8.
- [13] Brèccia M, Petti MC, Testi AM, et al. Ear involvement in acute promyelocytic leukemia at relapse: a disease-associated 'sanctuary'? *Leukemia* 2002;16:1127-30.
- [14] Aikawa T, Ohtani I. Temporal bone findings in central nervous system leukemia. *Am J Otolaryngol* 1991;12:320-5.
- [15] Hoshino T, Hiraide F, Nomura Y. Metastatic tumor of the inner ear: a histopathological report. *J Laryngol Otol* 1972;86:697-707.
- [16] LaVenuta F, Moore JA. Involvement of the inner ear in acute stem cell leukemia. Report of two cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1972;81:132-7.
- [17] Hallpike CS, Harrison MS. Clinical and pathological observations of a case of leukemia with deafness and vertigo. *J Laryngol Otol* 1950;64:427-30.
- [18] Sklansky BD, Jafek BW, Wiernik PH. Otolaryngologic manifestations of acute leukemia. *Laryngoscope* 1974;84:210-30.
- [19] Ozçakar L, Akinci A, Özgöçmen S, et al. Bell's palsy as an early manifestation of acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol* 2003;82:124-6.

Marrow–Middle Ear Connections: A Potential Cause of Orogenic Meningitis

*†‡Kyoichi Terao, *§Sebahattin Cureoglu, *Patricia A. Schachern,
*†§Michael M. Paparella, *†Norimasa Morita, *†Teruyuki Sato, ‡Kazunori Mori,
‡Kiyotaka Murata, and ‡Katsumi Doi

*Department of Otolaryngology, University of Minnesota; †International Hearing Foundation, Minneapolis, Minnesota, U.S.A.; ‡Department of Otolaryngology, Kinki University School of Medicine, Osaka, Japan; and §Paparella Ear Head and Neck Institute, Minneapolis, Minnesota, U.S.A.

Hypothesis: We hypothesize that the connections between the hematopoietic bone marrow and middle ear is a potential cause of childhood otogenic meningitis.

Background: Although it is known that there is a causal relationship between otitis media and bacterial meningitis, the relationship has never been satisfactorily established. Human fetal and infant temporal bones prepared for light microscopic evaluation revealed direct connections between the hematopoietic bone marrow and middle ear. We noted this difference in anatomy between the infant middle ear and the adult middle ear.

Methods: We studied 10 temporal bones from 5 infants in each group: meningitis group with otitis media who died of meningitis, control Group 1 without otitis media, and control Group 2 with otitis media who died of diseases other than meningitis. A quantitative analysis of the frequency of connections between the hematopoietic bone marrow and middle ear was performed.

The correlation between unabsorbed mesenchyme and otitis media also was investigated.

Results: The frequency of connections was significantly higher in order of the meningitis group, control Group 2, and control Group 1. The degree of unabsorbed mesenchyme tended to be more severe in order of the meningitis group, control Group 2, and control Group 1.

Conclusion: The prevalence of connections between the hematopoietic bone marrow and middle ear in patients with meningitis and otitis media is high. A higher prevalence of connections in infants with otitis media could increase the risk for otogenic meningitis in them. **Key Words:** Childhood otogenic meningitis—Connections between hematopoietic bone marrow and the middle ear—Unabsorbed mesenchyme.

Otol Neurotol 32:77–80, 2011.

Children constitute a majority of the cases of bacterial meningitis (1). Using light microscopy, Linthicum et al. (2) found that human fetal and infant temporal bones revealed direct connections between the hematopoietic bone marrow and middle ear. They also found that these connections gradually disappeared by 16 to 18 months after birth (2). With respect to potential causes of bacterial meningitis, we conceived the difference in anatomy between the middle ears of infants and adults. We detected the presence of connections between the hemato-

poietic bone marrow and the middle ear in infants. Therefore, we proposed that the connections between the hematopoietic bone marrow and middle ear were the potential route of bacterial meningitis.

There are 3 possible pathways for the migration of pathogens from the middle ear to the subarachnoidal space in otitis media: 1) hematogenous spread (3); 2) dehiscence (4), which are either anatomic abnormalities (e.g., the posterior fossa along the subarcuate artery) or acquired dehiscences (e.g., iatrogenic injury or temporal bone fractures); and 3) labyrinthitis (5) through the oval or round window membranes. We hypothesized that high frequency of connections between the hematopoietic bone marrow and middle ear is the potential cause of the hematogenously spread otogenic meningitis in infants.

We performed a quantitative analysis of the frequency of these connections to evaluate their correlation with otogenic meningitis. In addition, we studied the

Address correspondence and reprint requests to Kyoichi Terao, M.D., Ph.D., Department of Otolaryngology, Kinki University School of Medicine, 377-2, Ohno-Higashi, Osakasayama City, Osaka 589-8511, Japan; E-mail: kyochankindai@yahoo.co.jp

Funding/Support: This study was supported by the International Hearing Foundation, the Starkey Foundation, and the Society for Promotion of International Oto-Rhino-Laryngology.

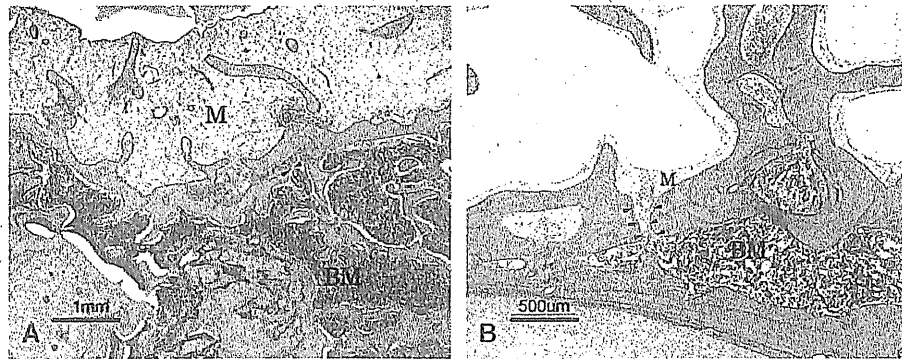


FIG. 1. Marrow-mesenchyme connections (arrowhead) in the antrum of a 7-month-old male infant (A) and in the mastoid of a 23-month-old male infant (B). They died of meningitis due to infection by *H. influenzae*. The unabsorbed mesenchyme (M) varied in thickness. BM indicates hematopoietic bone marrow (hematoxylin and eosin stain; original magnification, $\times 20$ (A); original magnification, $\times 40$ (B)).

correlation between unabsorbed mesenchyme and otitis media.

MATERIALS AND METHODS

Temporal bones from the collection of the University of Minnesota (Minneapolis, MN, USA) were reviewed. This study included 10 temporal bones from 5 infants with clinical and histologic evidence of otitis media who died of meningitis (4 male subjects and 1 female subject; age range, 6–23 mo; mean age \pm standard deviation, 12.8 ± 7.4 mo). Cultures of cerebrospinal fluid and blood had grown nontypeable *Hemophilus influenzae* in 2 patients, *H. influenzae* type B in 1 patient, and *Streptococcus pneumoniae* in 2 patients. Meningitis ran a rapid course, and the survival time after admission varied between 1 and 5 days. All temporal bones showed histopathologic evidence suggestive of chronic inflammatory changes (e.g., granulation tissues) and purulent labyrinthitis. During autopsy, none of the patients had any foci of infection that was suggestive as a cause of meningitis. For the control Group 1, 10 temporal bones from 5 infants without clinical and pathologic evidence of otitis media and who had died of diseases other than meningitis (2 male and 3 female subjects; age range, 8–22 mo; mean age \pm standard deviation, 15.4 ± 6.4 mo) were selected.

The cause of death in the control Group 1 was congenital heart disease. For the control Group 2, 10 temporal bones from 5 infants with clinical and pathologic evidence of otitis media and who had died of diseases other than meningitis (3 male and 2 female subjects; age range, 8–24 mo; mean age \pm standard deviation, 15.4 ± 7.3 mo) were selected. The cause of death in the control Group 2 was congenital heart disease. Two temporal bones showed histopathologic evidence suggestive of chronic inflammatory changes and purulent labyrinthitis.

We excluded patients with anatomic abnormalities (e.g., the posterior fossa along the subarcuate artery), acquired dehiscences (e.g., iatrogenic injury or temporal bone fractures), and a history of ear surgery or head trauma.

The temporal bones had been removed at autopsy and fixed in formalin solution. Serial sections were made at a thickness of 20 μ m in the horizontal plane. Every tenth section was stained with hematoxylin and eosin and mounted on a glass slide for observation under a light microscope.

We defined bony dehiscences between the hematopoietic bone marrow and the middle ear as the connection (Fig. 1). Every tenth section of each temporal bone from the top to bottom of the cochlea was analyzed for measuring the number of connections between the hematopoietic bone marrow and the middle ear. The middle ear was divided into 3 areas (epitympanum, mesotympanum, and mastoid antrum) to investigate

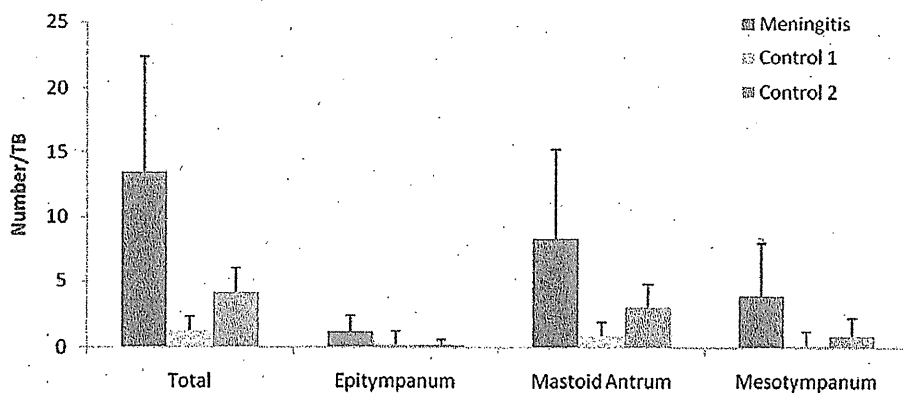


FIG. 2. The mean number of connections between the hematopoietic bone marrow and the middle ear grouped according to anatomic location. TB indicates temporal bone.

the frequency of connections between it and the hematopoietic bone marrow. A four-level grading system was established to score the degree of unabsorbed mesenchyme in sections in which the incudomalleal articulation is seen: none, no unabsorbed mesenchyme is seen; mild, unabsorbed mesenchyme is seen, but its margins do not reach both the malleus and incus; moderate, when unabsorbed mesenchyme such that its margins meet part, but not all, of the malleus and incus is seen; and severe, unabsorbed mesenchyme such that its margins meet the entire area surrounding malleus and incus.

All histopathologic grade was scored without knowledge of any clinical information. The scoring was rigidly performed by 3 different physicians. Statistical evaluation was performed using the unpaired *t* test, and $p < 0.05$ was considered significant.

RESULTS

The frequency of connections between the hematopoietic bone marrow and the middle ear was significantly different among these 3 groups ($p = 0.002$ in the meningitis group and control Group 1; $p = 0.009$ in the meningitis group and control Group 2; $p = 0.001$ in the control Group 1 and control Group 2). The frequency of connections in all locations was significantly higher in the meningitis group (total, 13.5 ± 8.9 ; mastoid antrum, 8.4 ± 6.8 ; mesotympanum, 3.9 ± 4.1 ; epitympanum, 1.2 ± 1.2), control Group 2 (total, 4.2 ± 1.8 ; mastoid antrum, 3.1 ± 1.7 ; mesotympanum, 0.9 ± 1.3 ; epitympanum, 0.2 ± 0.4), and control Group 1 (total, 1.3 ± 1.6 ; mastoid antrum, 0.9 ± 1.4 ; mesotympanum, 0.2 ± 0.4 ; epitympanum, 0.2 ± 0.6) (in that order; Fig. 2).

In all groups, the frequency of connections was high at the mastoid antrum, mesotympanum, and epitympanum (in that order). The details of the mesotympanum were as follows: Eustachian tube, 2.5 ± 3.1 , 0.3 ± 0.1 , and 0.2 ± 0.4 ; tympanic sinus, 1.4 ± 0.8 , none, and 0.2 ± 0.4 ; and facial recess, 1.3 ± 0.6 , 0.3 ± 0.1 , and 0.5 ± 0.7 in the meningitis group, control Group 1, and control Group 2, respectively.

The degree of unabsorbed mesenchyme tended to be more severe in the meningitis group, control Group 2, and control Group 1 (in that order; Table 1; Fig. 3).

DISCUSSION

Connections between the hematopoietic bone marrow and unabsorbed mesenchyme of the middle ear are a normal developmental finding in the perinatal period. Unabsorbed mesenchyme is gradually absorbed as the mastoid cell system matures. Occasionally, these connections remain patent in infants.

TABLE 1. Degree of unabsorbed mesenchyme

Group	None	Mild	Moderate	Severe
Meningitis	0	2 (20%)	3 (30%)	5 (50%)
Control 1	5 (50%)	3 (30%)	2 (20%)	0
Control 2	0	4 (40%)	6 (60%)	0



FIG. 3. Extensive unabsorbed mesenchyme (severe degree) in the middle ear and mastoid of an 18-month-old female infant who died of meningitis due to infection by *S. pneumoniae* (hematoxylin and eosin stain; original magnification, $\times 10$).

Mesenchyme refers to the nonepithelial cells that lie between and are derived from the mesothelial and epithelial layers of the embryo (6). The middle ear is the only area in which the primitive mesenchyme can be found after birth. This feature is not seen in other organs that are well developed at birth (7). Mesenchyme may be involved in the middle ear and mastoid pneumatization process, but its role and function in the developing middle ear are controversial.

The relationship between these connections and unabsorbed mesenchyme has not been examined. Takahara et al. (8) found that mesenchyme disappeared almost completely in normal infants by the age of 1 year. Many studies have shown that unabsorbed mesenchyme is associated with otitis media (7,9–11), similar to our findings. Kasemsuwan et al. (7) revealed that unabsorbed mesenchyme was seen in infants with otitis media aged older than 2 years. In addition to otitis media, unabsorbed mesenchyme was related to congenital morphologic ear anomalies and syndromes as well as pulmonary diseases but not to congenital heart diseases (7). Therefore, we selected patients who died of congenital heart diseases as the control group. Connections between the hematopoietic bone marrow and middle ear were seen from 15 weeks of gestation to 19 months of age (2). This study showed that patients with otitis media had a significantly higher frequency of connections than patients without otitis media. Our findings suggested that there was a significant correlation between unabsorbed mesenchyme and the presence of these connections. Mesenchymal cells can give rise to various types of connective tissues (e.g., fibrous tissue, bone, cartilage, and tendons), blood cells, muscle, lymph vessels, lymph glands, and endothelium of the vascular system (12). These connections may remain patent because these unabsorbed mesenchymal cells lose the ability to differentiate into various types of tissues. However, we could not explain why patients with otitis media who died of meningitis had